

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) Nº de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 794 745

(21) Nº d'enregistrement national : 00 07525

(51) Int Cl<sup>7</sup> : C 07 D 487/04, A 01 N 43/54 // (C 07 D 487/04,  
239:26, 233:88)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 13.06.00.

(30) Priorité : 14.06.99 US 09333233.

(71) Demandeur(s) : AMERICAN CYANAMID COMPANY  
— US.

(72) Inventeur(s) : PEES KLAUS JUERGEN.

(43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 15.12.00 Bulletin 00/50.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : Ce dernier n'a pas été  
établi à la date de publication de la demande.

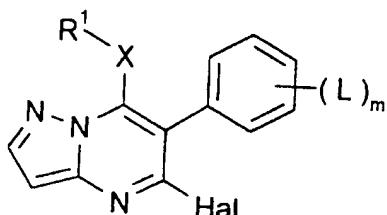
(60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

(54) 6-PHENYLPIRAZOLOPYRIMIDINES FONGICIDES.

(57) Les nouveaux composés de formule I:



dans laquelle R¹, Hal, L et m sont définis dans la des-  
cription, présentent une activité fongicide sélective, en par-  
ticulier contre la pyriculariose du riz. Les nouveaux  
composés sont mis en oeuvre avec des véhicules et éven-  
tuellement des adjutants pour donner des compositions  
fongicides.

FR 2 794 745 - A1



1

Cette invention concerne certaines pyrazolopyrimidines. un procédé pour les préparer. des compositions les contenant. un procédé pour lutter contre un champignon en un locus. comprenant le traitement du locus avec 5 ces composés. et leur utilisation comme fongicides.

Le brevet U.S. n° 4 567 263 décrit des pyrazolopyrimidines qui sont substituées en position 7 par un groupe amino non substitué. Ces composés sont réputés être actifs contre divers champignons phytopathogènes. en particulier ceux de la famille des phycomycètes. Cependant. les preuves de 10 l'activité fongicide de ces composés ne sont apportées que contre *Plasmopara viticola*. un membre de la famille des champignons oomycètes.

La demande de brevet internationale WO 96/35 690 concerne des pyrazolopyrimidines. auxquelles un groupe phényle substitué est fixé en position 2 par un groupe phényle. éventuellement par l'intermédiaire d'un 15 groupe de liaison.

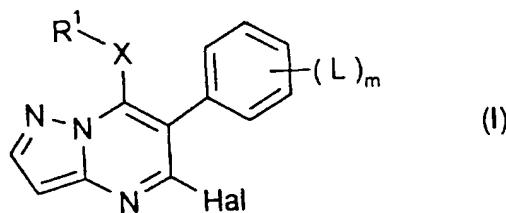
Le brevet U.S. 5 817 663 décrit une pyrazolopyrimidine qui est substituée en position 6 par un groupe pentafluorophényle.

Cependant. aucun de ces documents ne décrit spécifiquement des 5-halogénopyrazolopyrimidines qui sont substituées en position 6 par un 20 groupe phényle comportant jusqu'à 4 substituants.

Par ailleurs. rien ne permet de prévoir que les pyrazolopyrimidines selon la présente invention puissent manifester des activités favorables contre une large gamme de champignons phytopathogènes. en particulier contre la pyriculariose du riz.

25 La présente invention concerne un composé de formule I

5



dans laquelle

X représente O, S, NR<sup>2</sup> ou une simple liaison;

10 R<sup>1</sup> représente un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, alcadiényle, halogéno-alkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, bicycloalkyle ou hétérocyclyle, éventuellement substitué;

R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, alcadiényle, halogénoalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, bicycloalkyle ou hétérocyclyle, éventuellement substitué, ou

15 R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>, conjointement avec l'atome d'azote adjacent aux deux, représentent un noyau hétérocyclique éventuellement substitué,

m vaut 0 ou est un nombre entier de 1 à 4;

les symboles L représentent chacun indépendamment un atome d'halogène ou un groupe alkyle, alcoxy ou nitro, et

20 Hal représente un atome d'halogène.

Les nouveaux composés présentent une excellente activité fongicide sur différentes cultures, en particulier contre *Pyricularia oryzae* (*Magnaporthe grisea*), l'agent à l'origine de la pyriculariose du riz.

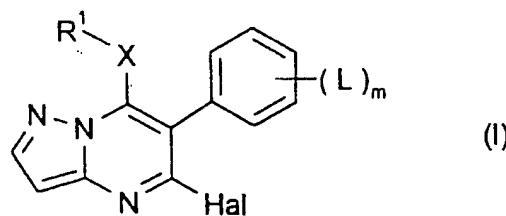
Un but de la présente invention est de fournir de nouveaux composés 25 fongicides sélectifs.

Un but de l'invention est aussi de fournir des procédés pour lutter contre un champignon indésirable, en particulier *Pyricularia oryzae*, l'agent causal de la pyriculariose du riz, en mettant en contact lesdits végétaux avec une quantité efficace comme fongicide des nouveaux composés.

30 Un autre but de l'invention est de fournir des compositions fongicides contenant les nouveaux composés en tant que substances actives.

Ces buts et caractéristiques de l'invention, ainsi que d'autres, apparaîtront mieux à la lecture de la description détaillée présentée ci-dessous et des revendications annexées.

35 On a découvert, de façon surprenante, que les composés de formule I



5

dans laquelle R<sup>1</sup>, X, Hal, L et m ont les significations données ci-dessus pour la formule I, présentaient une excellente activité fongicide contre un large éventail de champignons, en particulier contre *Pyricularia oryzae*, l'agent à l'origine de la pyriculariose du riz.

En termes généraux, sauf indication contraire, tel qu'on l'emploie ici, l'expression atome d'halogène peut désigner un atome de brome, d'iode, de chlore ou de fluor, et est en particulier un atome de brome, de chlore ou de fluor, notamment un atome de fluor ou de chlore.

Hal, en règle générale, représente un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, en particulier un atome de chlore.

X, en règle générale, représente O, S, NR<sup>2</sup> ou une simple liaison, de préférence NR<sup>2</sup> ou une simple liaison, en particulier NR<sup>2</sup>.

Les groupements éventuellement substitués peuvent être non substitués ou porter de un au nombre maximal possible de substituants. Typiquement, 0 à 2 substituants sont présents. L'expression "éventuellement substitué", telle qu'on l'emploie ici, représente un groupe qui est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes nitro, cyano, hydroxy, alkyle, de préférence alkyle en C<sub>1-6</sub>, cycloalkyle, de préférence cycloalkyle en C<sub>3-6</sub>, cycloalcényle, de préférence cycloalcényle en C<sub>3-6</sub>, halogénoalkyle, de préférence halogénoalkyle en C<sub>3-6</sub>, halogénocycloalkyle, de préférence halogénocycloalkyle en C<sub>3-6</sub>, alcoxy, de préférence alcoxy en C<sub>1-6</sub>, halogénoalcoxy, de préférence halogénoalcoxy en C<sub>1-6</sub>, trialkylsilyle, de préférence trialkyl(en C<sub>1-4</sub>)silyle, phényle, halogéno ou dihalogénophényle ou pyridyle.

En termes généraux, et sauf indication contraire, les termes alkyle, alcényle, alcynyle, alcadiényle, halogénoalkyle, tels qu'on les emploie ici en ce qui concerne un radical ou un groupement, désignent un radical ou un groupement à chaîne linéaire ou ramifiée. En règle générale, ces radicaux comportent jusqu'à 10, en particulier jusqu'à 6, atomes de carbone.

Avantageusement, un groupement alkyle comporte de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone. Un groupement alkyle préféré est un groupe éthyle ou en particulier un groupe méthyle. 5 Avantageusement, un groupement alcényle comporte de 2 à 6 atomes de carbone. Un groupement alcényle préféré est un groupe allyle ou en particulier un groupe 2-méthylallyle. Avantageusement, un groupement halogénoalkyle comporte de 1 à 6 atomes de fluor. Un groupement halogénoalkyle préféré est le groupe 2.2.2-trifluoroéthyle ou 1.1.1-trifluoroprop-2-yile.

10 En termes généraux, sauf indication contraire, le terme aryle, tel qu'on l'emploie ici en ce qui concerne un radical ou un groupement, désigne un groupe aryle comportant 6, 10 ou 14 atomes de carbone, de préférence 6 ou 10 atomes de carbone, en particulier phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes nitro, cyano, alkyle, de 15 préférence alkyle en C<sub>1-6</sub>, alcoxy, de préférence alcoxy en C<sub>1-6</sub>.

En termes généraux, sauf indication contraire, le terme hétéroaryle, tel qu'on l'emploie ici en ce qui concerne un radical ou un groupement, désigne un groupe comportant 5 ou 6 atomes dans le noyau, choisis parmi le carbone, l'azote, l'oxygène et le soufre, l'un d'entre eux au moins étant un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre, en particulier pyridyle, pyrimidyle, 20 pyrazolyde ou thiényle.

En termes généraux, sauf indication contraire, le terme cycloalkyle, tel qu'on l'emploie ici en ce qui concerne un radical ou un groupement, désigne un groupe cycloalkyle comportant 3 à 8 atomes de carbone, de 25 préférence 5 à 7 atomes de carbone, en particulier cyclopentyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes nitro, cyano, alkyle, de préférence alkyle en C<sub>1-6</sub>, alcoxy, de préférence alcoxy en C<sub>1-6</sub>.

En termes généraux, sauf indication contraire, le terme bicycloalkyle, 30 tel qu'on l'emploie ici en ce qui concerne un radical ou un groupement, désigne un groupe bicycloalkyle comportant 5 à 10 atomes de carbone, de préférence 6 à 9 atomes de carbone, en particulier bicycloheptyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes nitro, cyano, alkyle, de préférence alkyle en C<sub>1-6</sub>, alcoxy, de préférence alcoxy en C<sub>1-6</sub>.

En termes généraux, sauf indication contraire, le terme hétérocyclique, tel qu'on l'emploie ici en ce qui concerne un radical ou un groupement, désigne un groupe hétérocyclique saturé comportant 5 ou 6 atomes dans le noyau, choisis parmi le carbone, l'azote, l'oxygène et le soufre, l'un d'entre eux au moins étant un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes nitro, cyano, alkyle, de préférence alkyle en  $C_{1-6}$ , alcoxy, de préférence alcoxy en  $C_{1-6}$ , en particulier pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle ou morpholin-4-yle.

L'invention concerne en particulier les composés de formule générale I dans laquelle toute partie alkyle ou halogénoalkyle des groupes  $R^1$  ou  $R^2$ , qui peut être à chaîne linéaire ou ramifiée, contient jusqu'à 10 atomes de carbone, de préférence 1 à 9 atomes de carbone, mieux encore 2 à 6 atomes de carbone, toute partie alcényle ou alcynyle des substituants  $R^1$  ou  $R^2$  contient jusqu'à 10 atomes de carbone, de préférence 2 à 9 atomes de carbone, mieux encore 3 à 6 atomes de carbone, toute partie cycloalkyle des substituants  $R^1$  ou  $R^2$  contient de 3 à 10 atomes de carbone, de préférence de 3 à 8 atomes de carbone, mieux encore de 3 à 6 atomes de carbone, toute partie bicycloalkyle des substituants  $R^1$  ou  $R^2$  contient de 5 à 9 atomes de carbone, de préférence de 7 à 9 atomes de carbone, et toute partie aryle du substituant  $R^1$  ou  $R^2$  contient 6, 10 ou 14 atomes de carbone, de préférence 6 ou 10 atomes de carbone. Tout groupe alkyle, alcényle ou alcynyle peut être linéaire ou ramifié. Un groupe hétérocyclique à 4- à 6- chainons peut être tout groupe hétérocyclique comportant 4 à 6 atomes dans le noyau, interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, de préférence l'oxygène.

L'invention concerne en particulier les composés de formule générale I dans laquelle  $R^1$  représente un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée, en  $C_{1-10}$ , en particulier un alkyle ramifié en  $C_{3-10}$ , un groupe cycloalkyle en  $C_{3-8}$ , un groupe bicycloalkyle en  $C_{5-9}$ , un groupe cycloalkyl(en  $C_{3-8}$ )-alkyle en  $C_{1-6}$ , un groupe (alcoxy en  $C_{1-10}$ )-alkyle en  $C_{1-6}$ , un groupe, halogéno-alkyle en  $C_{1-10}$  ou un groupe phényle, éventuellement substitué par un à trois atomes d'halogène ou groupes alkyle en  $C_{1-10}$  ou alcoxy en  $C_{1-10}$ .

L'invention concerne en particulier les composés de formule générale I dans laquelle X représente  $NR^2$  et  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, un

groupe alkyle en  $C_{1-10}$  ou un groupe halogénoalkyle en  $C_{1-10}$ , en particulier un atome d'hydrogène.

Si  $R^1$  désigne un groupe halogénoalkyle en  $C_{1-10}$ , de préférence un groupe alkyle polyfluoré, en particulier un groupe 2,2,2-trifluoroéthyle, un groupe 2-(1,1,1-trifluoropropyle) ou un groupe 2-(1,1,1-trifluorobutyle),  $R^2$  représente de préférence un atome d'hydrogène.

Si  $R^1$  désigne un groupe cycloalkyle en  $C_{3-8}$  éventuellement substitué, de préférence un groupe cyclopentyle ou cyclohexyle,  $R^2$  représente de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_{1-6}$ .

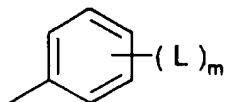
10 L'invention concerne en particulier les composés de formule générale I dans laquelle X représente  $NR^2$  et  $R^1$  et  $R^2$ , conjointement avec l'atome d'azote adjacent aux deux, forment un noyau hétérocyclique éventuellement substitué, de préférence un noyau hétérocyclique en  $C_{3-7}$  éventuellement substitué, en particulier un noyau pyrrolidine, pipéridine, tétrahydro-pyridine, en particulier 1,2,3,6-tétrahydropyridine, ou azépane, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en  $C_{1-10}$ .

15 L'invention concerne en particulier les composés de formule générale I dans laquelle  $m$  vaut 2 ou 3. On préfère tout particulièrement que l'un au moins des substituants  $(L)_m$  soit fixé en position 2 par rapport au point de fixation au groupement pyrazolopyrimidine.

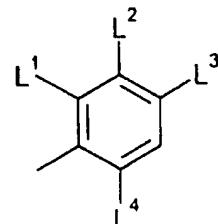
20 L représente de préférence un atome d'halogène ou un groupe alcoxy en  $C_{1-6}$ .

L'invention concerne en particulier les composés de formule générale I dans laquelle

25



représente

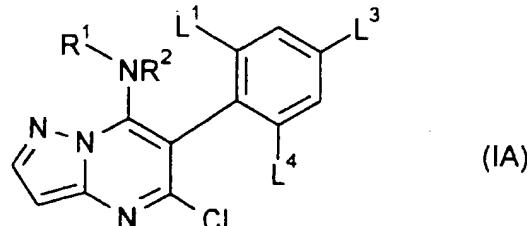


30

où  $L^1$  à  $L^4$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore ou un groupe méthoxy, en particulier où  $L^1$  représente un atome de fluor,  $L^2$  représente un atome d'hydrogène ou de fluor,  $L^3$  représente un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe méthoxy et  $L^4$  représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore.

35

On préfère tout particulièrement les composés de formule IA



10 dans laquelle  $R^1$  et  $R^2$  ont les significations indiquées.  $L^1$  représente un atome d'halogène et  $L^3$  et  $L^4$  représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alcoxy.

Le cadre de la présente invention comprend aussi les isomères (R) et (S) des composés de formule générale I possédant un centre chiral et leurs racématiques, et leurs sels, N-oxydes et composés d'addition d'acide.

15 Les composés selon la formule générale I sont des huiles, des gommes, des matériaux cireux ou des matériaux solides cristallins. Ils sont supérieurs en vertu de leurs propriétés fongicides intéressantes, en particulier de leur caractère systémique renforcé et de leur fongotoxicité renforcée contre les maladies du riz. Par exemple, on peut les utiliser en agriculture ou dans les domaines apparentés pour lutter contre les 20 champignons phytopathogènes tels que *Alternaria solani*, *Botrytis cinerea*, *Cercospora beticola*, *Cladosporium herbarum*, *Corticium rolfsii*, *Erysiphe graminis*, *Helmintho-sporium tritici repens*, *Leptosphaeria nodorum*, *Micronectriella nivalis*, *Monilinia fructigena*, *Mycosphaerella ligulicola*, *Mycosphaerella pinodes*, *Pyricularia oryzae*, *Rhizoctonia solani*, 25 *Sclerotinia sclerotiorum* et *Uncinula necator*, en particulier pour lutter contre *Pyricularia oryzae*. Les composés de formule générale I selon l'invention possèdent une forte activité fongicide sur un large éventail de concentrations et peuvent être utilisés en agriculture sans aucune difficulté.

30 Par ailleurs, les composés selon l'invention luttent de façon renforcée contre les champignons, en particulier la pyriculariose du riz, par rapport aux fongicides classiques.

On obtient de bons résultats en termes de lutte contre les champignons phytopathogènes avec un composé tel que défini dans la formule I dans laquelle:

35 Hal représente un atome de chlore.

X est NR<sup>2</sup>, où R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène.

L<sup>1</sup> et L<sup>4</sup> représentent indépendamment des atomes de fluor ou de chlore, et L<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore ou un groupe méthoxy.

5 On obtient des résultats particulièrement bons en termes de lutte contre les champignons phytopathogènes en utilisant, par exemple, les composés de formule I suivants:

10 la [5-chloro-6-(2.4.6-trifluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-(2.2.2-trifluoroéthyl)amine.

15 la [5-chloro-6-(2.4.6-trifluorophényl)-7-(4-méthylpipéridin-1-yl)1.2.4]-triazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidine.

la [5-chloro-6-(2.4.6-trifluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]cyclopentylamine.

20 la [5-chloro-6-(2.4.6-trifluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-(1.1.1-trifluoroprop-2-yl)amine.

la [5-chloro-6-(2.4.6-trifluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]diéthylamine.

25 la [5-chloro-6-(2.4.6-trifluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-isopropylamine.

30 la sec-butyl-(5-chloro-6-(2.4.6-trifluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl)amine.

la bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-[5-chloro-6-(2.4.6-trifluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]amine.

la [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo(1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-cyclopentylamine.

35 la [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)-7-(4-méthylpipéridin-1-yl)-1.2.4]-triazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidine.

la [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-(2.2.2-trifluoroéthyl)amine.

la [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo(1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-(1.1.1-trifluoroprop-2-yl)amine.

la [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo(1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]diéthylamine.

35 la [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-isopropylamine.

la sec-butyl-[5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]-pyrimidin-7-yl]amine.

la bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-[5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]amine.

la [5-chloro-6-(2,6-difluoro-4-méthoxyphényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)amine.

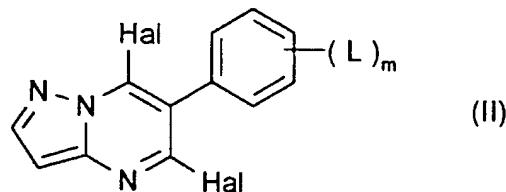
le [5-chloro-6-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-4-méthylcyclohexane.

le [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-4-méthylcyclohexane et

le [5-chloro-6-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-4-fluorocyclohexane.

La présente invention fournit par ailleurs un procédé de préparation d'un composé de formule I telle que définie ci-dessus, qui comprend le traitement d'un composé de formule générale II

20



dans laquelle

L, m et Hal sont tels que définis pour la formule I:

avec un alcool, une amine ou un thiol de formule générale III

25



dans laquelle

R<sup>1</sup> et X sont tels que définis pour la formule I.

M représente un atome d'hydrogène ou un atome de métal libre ou complexé, pour produire un composé de formule I.

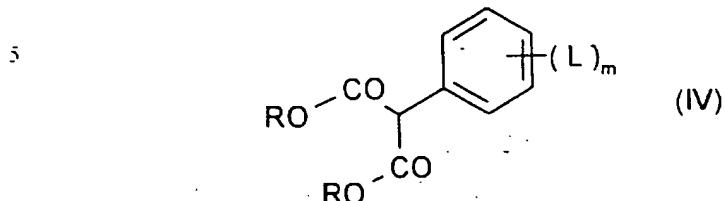
30

Pour la préparation des composés dans lesquels X représente O, S ou NR<sup>2</sup>, Met est de préférence un atome d'hydrogène ou un métal alcalin.

Pour la préparation des composés dans lesquels X représente une simple liaison, Met représente un atome de métal libre ou complexé, tel que, par exemple, Li, Mg ou Zn, en présence d'un métal de transition, en particulier Cu.

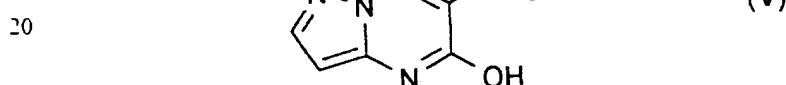
35

Les composés de formule II sont nouveaux et peuvent, en règle générale, être préparés par réaction de 3-aminopyrazole avec un ester d'acide malonique 2-phényl-substitué de formule IV



10 dans laquelle L et m sont tels que définis pour la formule I. R représente un groupe alkyle, de préférence alkyle en C<sub>1-6</sub>, en particulier méthyle ou éthyle, dans des conditions alcalines, de préférence avec des amines tertiaires à point d'ébullition élevé telles que, par exemple, la tri-n-butylamine, comme décrit, par exemple, par EP 0 770 615.

15 La 5,7-dihydroxy-6-(2,4,6-trihalogénophényl)pyrazolopyrimidine résultante de formule V



25 dans laquelle L et m sont tels que définis pour la formule I, est ensuite traitée avec un agent d'halogénéation, de préférence avec un agent de bromation ou de chloration, tel que l'oxybromure de phosphore ou d'oxychlorure de phosphore, sans dilution ou en présence d'un solvant. La réaction est avantageusement réalisée à une température dans la gamme de 0°C à 150°C, la température réactionnelle préférée étant de 80°C à 125°C, comme décrit, par exemple, par EP 0 770 615.

30 Les composés de formule IV sont de préférence préparés par réaction des bromobenzènes substitués correspondants avec des dialkylmalonates de sodium, en présence d'un sel de cuivre(I), par exemple selon J. Setsume et al. Chemistry Letters, pp. 367-370, 1981.

35 Par conséquent, l'invention concerne les nouveaux intermédiaires de formule II, en particulier la 5,7-dichloro-6-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo-

[1.5- $\alpha$ ]pyrimidine et la 5.7-dichloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo-[1.5- $\alpha$ ]pyrimidine, et les 5.7-dihydro-6-phénylpyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidines de formule V correspondantes.

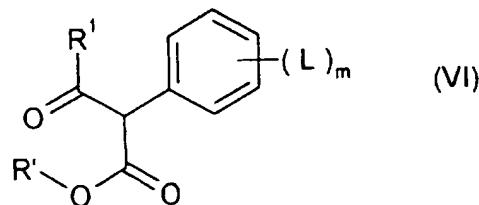
La réaction entre les 5.7-dihalogéno-6-phényl-pyrazolopyrimidines de formule II et le composé de formule III, dans laquelle X est O, S ou NR<sup>2</sup>, est de préférence réalisée en présence d'un solvant inerte. Comme solvants appropriés, on peut citer les éthers, tels que le dioxane, l'éther diéthylique et, en particulier, le tétrahydrofurane, les hydrocarbures halogénés tels que le dichlorométhane et les hydrocarbures aromatiques, par exemple le toluène.

La réaction est avantageusement réalisée à une température dans la gamme de 0°C à 70°C, la température réactionnelle préférée étant de 10°C à 35°C. On préfère aussi que la réaction soit réalisée en présence d'une base. Comme bases appropriées, on peut citer les amines tertiaires, telles que la triéthylamine, et les bases minérales, telles que le carbonate de potassium ou le carbonate de sodium. En variante, un excès du composé de formule III peut servir de base.

La réaction entre les 5.7-dihalogéno-6-phénylpyrazolopyrimidines de formule II et le composé de formule III, dans laquelle X représente une simple liaison, est avantageusement réalisée en présence d'un solvant. Comme solvants appropriés, on peut citer les éthers, tels que le dioxane, l'éther diéthylique et, en particulier, le tétrahydrofurane, les hydrocarbures tels que l'hexane, le cyclohexane ou l'huile minérale, et les hydrocarbures aromatiques, par exemple le toluène, ou des mélanges de ces solvants. La réaction est avantageusement réalisée à une température dans la gamme de -100°C à +100°C, la température réactionnelle préférée étant de -80°C à -40°C. On préfère aussi que la réaction soit réalisée en présence d'ions cuivre, de préférence de quantités équimolaires d'halogénures de cuivre(I), en particulier d'iodure de cuivre(I).

Par ailleurs, les composés de formule I, dans laquelle X représente une simple liaison, peuvent être préparés par réaction des 2-aryl-3-alkyl-3-oxopropionates d'alkyle correspondants de formule VI

35



dans laquelle R<sup>1</sup>, L et m ont les définitions données et R<sup>1</sup> représente un groupe alkyle éventuellement substitué.  
avec du 2-aminopyrazole.

En raison de leur excellente activité, les composés de formule I peuvent être utilisés pour cultiver tous les végétaux lorsqu'on ne souhaite pas une infection par des champignons phytopathogènes, par exemple les céréales, les solanacées, les légumes, les légumineuses, les pommes, la vigne.

Les composés de formule générale I se sont révélés avoir une activité fongicide. Par conséquent, l'invention fournit par ailleurs une composition fongicide qui comprend une substance active qui est au moins un composé de formule I telle que définie ci-dessus, et un ou plusieurs véhicules. Un procédé de fabrication d'une telle composition fait également l'objet de l'invention et comprend l'association d'un composé de formule I telle que définie ci-dessus avec le ou les véhicules. Une telle composition peut contenir une seule substance active ou un mélange de plusieurs substances actives de la présente invention. Il est également envisagé que différents isomères ou mélanges d'isomères puissent avoir différents niveaux ou spectres d'activité, et les compositions peuvent donc comprendre des isomères individuels ou des mélanges d'isomères.

Une composition selon l'invention contient de préférence de 0.5% à 95% en poids (poids/poids) de substance active.

Un véhicule, dans une composition selon l'invention, est toute matière avec laquelle la substance active est formulée pour faciliter l'application du locus à traiter, qui peut être, par exemple, un végétal, une graine, un sol ou l'eau dans laquelle un végétal pousse, ou pour faciliter le stockage, le transport ou la manutention. Un véhicule peut être un solide ou un liquide, notamment une matière qui est normalement un gaz mais qui a été comprimée pour former un liquide.

Les compositions peuvent être fabriquées, par exemple, en concentrés d'émulsion, solutions, émulsions huile dans l'eau, poudres mouillables, poudres solubles, concentrés en suspension, poussières, granulés, granulés dispersables dans l'eau, microcapsules, gels, comprimés, et d'autres types de formulations, par des techniques bien reconnues. Ces techniques font intervenir le mélange intensif et/ou le broyage des

substances actives avec d'autres substances, telles que des charges, des solvants, des véhicules solides, des composés tensioactifs (agents de surface), et éventuellement des auxiliaires solides et/ou liquides et/ou des adjuvants. Le mode d'application, tel que pulvérisation, atomisation, dispersion ou versement, peut être choisi comme les compositions selon les buts souhaités et les circonstances données.

Les solvants peuvent être des hydrocarbures aromatiques, par exemple Solvesso® 200, des naphtalènes substitués, des esters d'acide phthalique, tels que le phthalate de dibutyle ou de dioctyle, des hydrocarbures aliphatiques, par exemple le cyclohexane ou les paraffines, des alcools et des glycols, ainsi que leurs éthers et esters, par exemple l'éthanol, l'éther monométhylique et l'éther diméthylique d'éthyléneglycol, des cétones telles que la cyclohexanone, les solvants fortement polaires tels que la N-méthyl-2-pyrrolidone, ou la  $\gamma$ -butyrolactone, des alkylpyrrolidones supérieures, par exemple la n-octylpyrrolidone ou la cyclohexylpyrrolidone, des esters d'huiles végétales époxydées, par exemple l'ester d'huile de coprah ou de soja méthylée, et de l'eau. Des mélanges de différents liquides conviennent souvent.

Les véhicules solides, qui peuvent être utilisés pour les poussières, les poudres mouillables, les granulés dispersables dans l'eau ou les granulés, peuvent être des charges minérales telles que la calcite, le talc, le kaolin, la montmorillonite ou l'attapulgite. Les propriétés physiques peuvent être améliorées par l'addition de gel de silice ou de polymères hautement dispersés. Les véhicules pour granulés peuvent être un matériau poreux, par exemple la pierre ponce, le kaolin, la sépiolite, la bentonite; les véhicules sans sorption peuvent être la calcite ou le sable. De plus, une multitude de matières minérales ou organiques granulées au préalable peuvent être utilisées, comme la dolomite ou les résidus végétaux broyés.

Les compositions pesticides sont souvent formulées et transportées sous une forme concentrée, qui est ensuite diluée par l'utilisateur avant l'application. La présence de faibles quantités d'un véhicule qui est un tensioactif facilite ce processus de dilution. Ainsi, de préférence, au moins un véhicule dans une composition selon l'invention est un tensioactif. Par exemple, la composition peut contenir au moins deux ou plus de deux véhicules, l'un au moins étant un tensioactif.

5 Les tensioactifs peuvent être des substances non ioniques. anioniques. cationiques ou zwitterioniques dotées de bonnes propriétés dispersantes. émulsionnantes et mouillantes. suivant la nature du composé de formule générale I à formuler. Les tensioactifs peuvent aussi désigner des mélanges de tensioactifs individuels.

10 Les compositions de l'invention peuvent être. par exemple. formulées sous forme de poudres mouillables. de granulés dispersables dans l'eau. de poussières. de granulés. de comprimés. de solutions. de concentrés émulsionnables. d'émulsions. de concentrés en suspension et d'aérosols. Les poudres mouillables contiennent habituellement 5 à 90% en poids/poids de substance active et contiennent habituellement. en plus du véhicule solide inerte. 3 à 10% en poids/poids d'agents dispersants et mouillants et. si nécessaire. 0 à 10% en poids/poids d'un ou plusieurs stabilisants et/ou d'autres additifs tels que des agents de pénétration ou des adhésifs. Les poussières sont habituellement formulées sous forme de concentré de poussière ayant une composition analogue à celle d'une poudre mouillable. mais sans dispersant. et peuvent être diluées sur le terrain avec davantage de véhicule solide pour donner une composition contenant habituellement 0.5 à 10% en poids/poids de substance active. Les granulés dispersables dans l'eau et les granulés sont habituellement préparés de manière à avoir une granulométrie comprise entre 0.15 mm et 2.0 mm et peuvent être fabriqués par toutes sortes de techniques. Généralement. ces types de granulés contiendront 0.5 à 90% en poids/poids de substance active et 0 à 20% en poids/poids d'additifs tels qu'un stabilisant. des tensioactifs. des agents retard et des agents liants. Les produits "s'écoulant librement" sont constitués de granules relativement petits ayant une concentration relativement élevée de substance active. Les concentrés émulsionnables contiennent habituellement. en plus d'un solvant ou d'un mélange de solvants. 1 à 80% en poids/volume de substance active. 2 à 20% en poids/volume d'émulsifiants et 0 à 20% en poids/volume d'autres additifs tels que des stabilisants. des agents de pénétration et des inhibiteurs de corrosion. Les concentrés de suspension sont habituellement broyés de manière à donner un produit stable. qui ne forme pas de sédiment et qui peut s'écouler. et contiennent habituellement 5 à 75% en poids/volume de substance active. 0.5 à 15% en poids/volume d'agents dispersants. 0.1 à

10% en poids/volume d'agents de mise en suspension tels que des colloïdes protecteurs et des agents thixotropes. 0 à 10% en poids/volume d'autres additifs tels que des antimousses, des inhibiteurs de corrosion, des stabilisants, des pénétrants et des adhésifs, et de l'eau ou un liquide organique dans lequel la substance active est essentiellement insoluble: certains solides organiques ou sels minéraux peuvent être présents, dissous dans la formulation, pour aider à empêcher la sédimentation et la cristallisation, ou bien comme antigels pour l'eau.

Les dispersions et émulsions aqueuses, par exemple les compositions obtenues par dilution avec de l'eau du produit formulé selon l'invention, entrent aussi dans le cadre de l'invention.

Ce qui est particulièrement intéressant pour prolonger la durée de l'activité protectrice des composés de cette invention, c'est l'emploi d'un véhicule qui permettre la libération lente des composés pesticides dans l'environnement d'un végétal à protéger.

L'activité biologique de la substance active peut aussi être accrue en incorporant un adjuvant dans la dilution à pulvériser. Un adjuvant est défini ici comme étant une substance qui peut augmenter l'activité biologique d'une substance active, mais qui n'a pas par lui-même d'activité biologique significative. L'adjuvant peut être incorporé dans la formulation en tant que co-agent de formulation ou que véhicule, ou bien être ajouté dans la cuve du pulvérisateur avec la formulation contenant la substance active.

D'un point de vue commodité, les compositions peuvent de préférence être sous une forme concentrée, alors que l'utilisateur final emploie généralement des compositions diluées. Les compositions peuvent être diluées jusqu'à une concentration pouvant descendre à 0.001% de substance active. Les doses se situent habituellement dans la gamme de 0.01 à 10 kg de substance active/ha.

Des exemples de formulations selon l'invention sont:

Concentré en émulsion (CE)

Substance active	Composé de l'exemple 5	30% (poids/vol.)
Emulsifiant(s)	Atlox® 4856 B / Atlox 4858 B <sup>1)</sup> Mélange contenant un alkylaryl-sulfonate de calcium, des éthoxylates d'alcool gras et des aromatiques légers/mélange contenant un alkylaryl-sulfonate de calcium, des éthoxylates d'alcool gras et des aromatiques légers)	5% (poids/vol.)
Solvant	Shellsol® A <sup>2)</sup> (mélange d'hydrocarbures aromatiques en C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> )	jusqu'à 1000 ml

Concentré en suspension (CS)

Substance active	Composé de l'exemple 5	50% (poids/vol.)
Agent dispersant	Soprophor® FL <sup>3)</sup> (sel d'amine du polyarylphényléther phosphate polyéthoxylé)	3% (poids/vol.)
Antimousse	Rhodorsil® 422 <sup>4)</sup> (émulsion aqueuse anionique de polydiméthylsiloxanes)	0,2% (poids/vol.)
Agent de structure	Kelzan® S <sup>4)</sup> (gomme xanthane)	0,2% (poids/vol.)
Antigel	Propylèneglycol	5% (poids/vol.)
Agent fongicide	Proxel® <sup>5)</sup> (solution aqueuse de dipropylèneglycol contenant 20% de 1,2-benzisothiazolin-3-one)	0,1% (poids/vol.)
Eau		jusqu'à 1000 ml

Poudre mouillable (PM)

Substance active	Composé de l'exemple 7	60% (poids/poids)
Agent mouillant	Atlox® 4995 <sup>1)</sup> (éther alkylique de polyoxyéthylène)	2% (poids/poids)
Agent dispersant	Witcosperse® D-60 <sup>6)</sup> (mélange de sels de sodium d'acide naphtalènesulfonique condensé et d'alkylarylpolyoxyacétates)	3% (poids/poids)
Véhicule/Charge	Kaolin	35% (poids/poids)

Granulés dispersables dans l'eau (GD)

Substance active	Composé de l'exemple 7	50% (poids/poids)
Agent dispersant/ liant	Witcosperse® D-450 <sup>6)</sup> (mélange de sels de sodium d'acide naphtalènesulfonique condensé et d'alkylsulfonates)	8% (poids/poids)
Agent mouillant	Morwet® EFW <sup>6)</sup> (produit de condensation de formaldéhyde)	2% (poids/poids)
Antimousse	Rhodorsil®EP 6703 <sup>3)</sup> (silicone encapsulée)	1% (poids/poids)
Désintégrant	Agrimer® ATF <sup>7)</sup> (homopolymère réticulé de N-vinyl-2-pyrrolidone)	2% (poids/poids)
Véhicule/Charge	Kaolin	35% (poids/poids)

1) disponible dans le commerce auprès de ICI Surfactants

2) disponible dans le commerce auprès de Deutsche Shell AG

5 3) disponible dans le commerce auprès de Rhône-Poulenc

4) disponible dans le commerce auprès de Kelco Co.

5) disponible dans le commerce auprès de Zeneca

6) disponible dans le commerce auprès de Witco

7) disponible dans le commerce auprès de International Speciality Products

10 Les compositions de cette invention peuvent être appliquées sur les végétaux ou leur environnement avec ou à la suite d'autres substances actives. Ces autres substances actives peuvent être des engrains, des agents donneurs d'oligoéléments, ou d'autres préparations qui influencent la

croissance des végétaux. Cependant, il peut aussi s'agir d'herbicides sélectifs, d'insecticides, de fongicides, de bactéricides, de nématicides, d'algicides, de molluscicides, de raticides, virulicides, de composés induisant une résistance dans les végétaux, d'agents de lutte biologique tels que virus, bactéries, nématodes, champignons et autres microorganismes, d'agents repoussant les oiseaux et les animaux, et de régulateurs de croissance pour les végétaux, ou de mélanges de plusieurs de ces préparations, le cas échéant avec d'autres substances véhicules couramment utilisées dans le domaine de la formulation, des tensioactifs ou autres additifs qui favorisent l'application.

Par ailleurs, l'autre pesticide peut avoir un effet synergique sur l'activité pesticide du composé de formule générale I.

L'autre composé fongicide peut être, par exemple un composé qui est aussi capable de combattre les maladies des céréales (par exemple le blé) telles que celles causées par les espèces *Erysipha*, *Puccinia*, *Septoria*, *Gibberella* et *Helminthosporium*, les maladies portées par les semences et le sol et le mildiou et l'oïdium de la vigne, l'alternariose et le mildiou des solanacées, et l'oïdium et la tavelure du pommier, etc. Ces mélanges de fongicides peuvent avoir un spectre d'activité plus étendu que le composé de formule générale I seul. Par ailleurs, l'autre fongicide peut avoir un effet synergique sur les activités fongicides du composé de formule générale I.

Des exemples des autres composés fongicides sont les suivants: AC 382042, anilazine, azoxystrobine, benalaxyle, benomyle, binapacryle, bitertanol, blasticidine S, bouillie bordelaise, bromuconazole, bupirimate, captafol, captan, carbendazime, carboxine, carpropamide, chlorbenzthiazon, chlorothalonil, chlozolinate, composés contenant du cuivre tels que oxychlorure de cuivre et sulfate de cuivre, cycloheximide, cymoxanil, cyprofuram, cyproconazole, cyprodinil, dichlofluanide, dichlone, dichloran, diclobutrazol, diclocymet, diclomézine, diéthofencarb, difénoconazole, diflumétorim, diméthirimol, diméthomorph, diniconazole, dinocap, ditalimfos, dithianon, dodémorph, dodine, édifénphos, époxiconazole, étaconazole, éthirimol, étridiazole, famoxadone, fénapanil, fénamidone, fénarimol, fenbuconazole, fenfuram, fenhexamid, fenpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentine, acétate de fentine, hydroxyde de fentine, férizone, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluquinconazole, flusilazole.

flusulfamide. flutolanil. flutriafol. folpet. fosetyl-aluminium. fubéridazole.  
furalaxy. furamétpyr. guazatine. hexaconazole. IKF-916. imazalil.  
iminoctadine. ipconazole. iprodione. isoprothiolane. iprovalicarb.  
kasugamycine. KH-7281. kitazine P. krésoxim-méthyle. mancozeb. maneb.  
mépanipyrim. mépronil. métalaxy. metconazole. méthfuroxam. MON  
65500. myclobutanil. néoasozine. diméthylthiocarbamate de nickel.  
nitrothalisopropyl. nuarimol. ofurace. composés organo-mercuriques.  
oxadixyl. oxycarboxine. penconazole. pencycuron. oxyde de phénazine.  
phtalide. polyoxine D. polyram. probénazole. prochloraz. procymidone.  
propamocarb. propiconazole. propineb. pyrazophos. pyrifénox.  
pyriméthanil. pyroquilon. pyroxyfur. quinométhionate. quinoxyfer.  
quintozène. spiroxamine. SSF-126. SSF-129. streptomycine. soufre.  
tébuconazole. técloftalame. tecnazène. tétraconazole. thiabendazole.  
thifluzamide. thiophanate-méthyl. thiram. tolclofosméthyle. tolylfluanid.  
triadiméfon. triadiménol. triazbutil. triazoxyde. tricyclazole. tridémorph.  
trifloxystrobin. triflumizole. triforine. triticonazole. validamycine A.  
vinclozolin. XRD-563. zarilamid. zineb. ziram.

De plus, les co-formulations selon l'invention peuvent contenir au moins un composé de formule I et n'importe lequel parmi les catégories suivantes d'agents de lutte biologique tels que virus. bactéries. nématodes. champignons. et d'autres microorganismes qui servent pour lutter contre les insectes. les mauvaises herbes ou les maladies des végétaux. ou pour induire une résistance de l'hôte dans les végétaux. Comme exemples de tels agents de lutte biologique. on peut citer: *Bacillus thuringiensis*. *Verticillium lecanii*. *Autographica californica NPV*. *Beauvaria bassiana*. *Ampelomyces quisqualis*. *Bacillus subtilis*. *Pseudomonas chlororaphis*. *Pseudomonas fluorescens*. *Steptomyces griseoviridis* et *Trichoderma harzianum*.

Par ailleurs, les co-formulations selon l'invention peuvent contenir au moins un composé de formule I et un agent chimique qui induit la résistance systémique acquise chez les végétaux tels que, par exemple, l'acide isonicotinique ou ses dérivés. l'acide 2,2-dichloro-3,3-diméthylcyclopropanecarboxylique ou le BION.

Les composés de formule générale I peuvent être mélangés avec un terreau. de la tourbe ou d'autres milieux d'enracinement pour la protection

des végétaux contre les maladies fongiques portées par les semences. le sol ou le feuillage.

L'invention concerne également par ailleurs l'utilisation comme fongicide d'un composé de formule générale I telle que définie ci-dessus ou 5 d'une composition telle que définie ci-dessus. ainsi qu'un procédé pour lutter contre les champignons en un locus. qui comprend le traitement du locus. qui peut être. par exemple. des végétaux sensibles ou soumis à une attaque fongique. les semences de ces végétaux ou le milieu dans lequel poussent ou sont cultivés des végétaux. avec un tel composé ou une telle composition.

10 La présente invention a une applicabilité étendue dans la protection des cultures et des plantes ornementales contre une attaque fongique. Parmi les cultures typiques pouvant être protégées. on peut citer la vigne. les cultures céréaliers telles que blé et orge. riz. betterave à sucre. fruits d'arbres. arachides. pommes de terre. légumes et tomates. La durée de la 15 protection dépend normalement du composé individuel choisi. ainsi que de tout un éventail de facteurs externes tels que le climat. dont l'impact est normalement amoindri par l'utilisation d'une formulation appropriée.

Les exemples suivants illustrent la présente invention plus en détail. Il convient toutefois de comprendre que l'invention n'est pas limitée 20 seulement aux exemples particuliers donnés ci-dessous.

### Exemple 1

#### Préparation du (2.4.6-trifluorophényl)malonate de diéthyle

On ajoute du malonate de diéthyle (0.49 mol) à un mélange d'hydrure de sodium (0.51 mol) et de 1.4-dioxane (140 ml) à une température de 55 à 25 60°C en l'espace de 2 heures. On ajoute un mélange de 1.4-dioxane (50 ml) et de malonate de diéthyle (0.13 mol). On agite le mélange pendant 10 minutes à 55°C et on ajoute du bromure de cuivre(I) (0.05 mol). Au bout de 15 minutes: on ajoute un mélange de 2-bromo-1.3.5-trifluorobenzène (0.25 mol) et de 1.4-dioxane (10 ml). On chauffe le mélange réactionnel à 100°C 30 pendant 15 heures et on le refroidit à 15°C. On ajoute lentement de l'acide chlorhydrique (12N. 35 ml) à une température de 15 à 20°C. Le précipité est éliminé par filtration. Le filtrat est extrait avec de l'éther diéthyle. La phase organique est séparée. séchée avec du sulfate de sodium anhydre et filtrée. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner le produit.

Le (2-chloro-6-fluorophényl)malonate de diéthyle est obtenu de manière analogue.

**Exemple 2**

Préparation de la 5,7-dihydroxy-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]-pyrimidine

Un mélange de 3-aminopyrazole (0.06 mol), de (2,4,6-trifluorophényl)malonate de diéthyle (0.06 mol, obtenu dans l'exemple 1) et de tributylamine (30 ml) est chauffé au reflux à 175°C pendant quatre heures.

Le mélange réactionnel est refroidi à 100°C. On ajoute de l'hydroxyde de sodium aqueux (10.3 g/120 ml H<sub>2</sub>O) et on agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes. puis on le refroidit à la température ambiante.

La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique. La phase aqueuse est acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité est recueilli par filtration et séché pour donner 15.7 g (93%) du produit jaune clair de point de fusion 280°C.

**Exemple 3**

Préparation de la 5,7-dichloro-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]-pyrimidine

Un mélange de 5,7-dihydroxy-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine (0.053 mol, obtenue dans l'exemple 2) et d'oxychlorure phosphoreux (50 ml) est chauffé au reflux pendant 16 heures et refroidi à la température ambiante. Le mélange est filtré et l'excès d'oxychlorure phosphoreux est éliminé par distillation. Le résidu est versé dans un mélange de dichlorométhane et d'eau. La phase organique est séparée, séchée avec du sulfate de sodium et filtrée. Le filtrat est concentré sous vide, puis purifié par chromatographie éclair (éther diéthylique/éther de pétrole 1:2 v/v) pour donner 2.4 g de cristaux beiges ayant un point de fusion de 136-138°C.

**Exemple 4**

Préparation de la [5-chloro-6-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]-pyrimidin-7-yl]-(2,2,2-trifluoroéthyl)amine

Un mélange de 2,2,2-trifluoroéthylamine (10 ml) et de 5,7-dichloro(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine (3.0 mmol) est

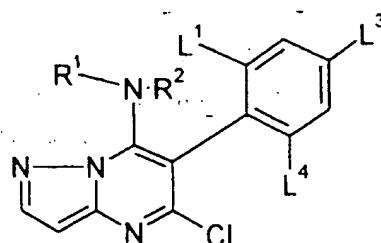
agit pendant 3 jours à la température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite traité avec un mélange de dichlorométhane et d'acide chlorhydrique aqueux (5%). La phase organique est séparée, séchée avec du sulfate de sodium anhydre et filtrée. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour donner 0.2 g d'une poudre jaunâtre ayant un point de fusion de 138°C.

5 **Exemples 5-20**

Les exemples suivants (tableau I: structure et point de fusion) sont synthétisés d'une manière analogue à l'exemple 4.

Tableau I

10



15

Exemple	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	L <sup>1</sup>	L <sup>3</sup>	L <sup>4</sup>	Point de fusion (°C)
5	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	F	F	F	94
6	cyclopentyle	H	F	F	F	
7	1,1,1-trifluoroprop-2-yle	H	F	F	F	
8	éthyle	éthyle	F	F	F	
9	iso-propyle	H	F	F	F	149
10	2-butyle	H	F	F	F	
11	norborn-2-yle	H	F	F	F	
12	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	F	H	Cl	
13	cyclopentyle	H	F	H	Cl	
14	iso-propyle	H	F	H	Cl	
15	éthyle	éthyle	F	H	Cl	
16	2,2,2-trifluoroéthyle	H	F	H	Cl	
17	1,1,1-trifluoroprop-2-yle	H	F	H	Cl	
18	2-butyle	H	F	H	Cl	
19	norborn-2-yle	H	F	H	Cl	
20	1,1,1-trifluoroprop-2-yle	H	F	OCH <sub>3</sub>	F	

**Exemple 21**

Préparation de la 5-chloro-7-n-hexyl-6-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine

On met en suspension de l'iodure de cuivre (5 mmol) dans le THF (25 ml) sous une atmosphère de gaz inerte. On refroidit la suspension à -70°C et on ajoute à la seringue du n-hexyllithium (5 ml. 2M dans les hexanes). On agite le mélange pendant 45 minutes et on ajoute de la 5,7-dichloro-6-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine (5 mmol. obtenue dans l'exemple 3) en solution dans le THF (10 ml). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes à -70°C. La réaction est ensuite stoppée avec un mélange de solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium/ammoniaque concentré (9:1). Le mélange à deux phases est séparé. On isole de la phase organique une huile que l'on soumet à une purification par chromatographie. pour obtenir le produit sous forme d'un résidu cristallin.

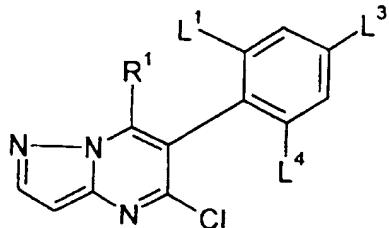
**Exemples 22-34**

Les exemples (tableau II: structure et point de fusion) sont synthétisés d'une manière analogue à l'exemple 21.

Tableau II

20

25



Exemple	R <sup>1</sup>	L <sup>1</sup>	L <sup>3</sup>	L <sup>4</sup>	Point de fusion (°C)
22	n-heptyle	F	F	F	
23	cyclopentyle	F	F	F	
24	cyclohexyle	F	F	F	
25	4-méthylcyclohexyle	F	F	F	
26	2-méthylpropyle	F	F	F	
27	n-heptyle	F	H	Cl	
28	cyclopentyle	F	H	Cl	
29	cyclohexyle	F	H	Cl	
30	n-hexyle	F	H	Cl	
31	4-méthylcyclohexyle	F	H	Cl	
32	2-méthylpropyle	F	H	Cl	
33	4-fluorocyclohexyle	F	F	F	
34	4-fluorocyclohexyle	F	OCH <sub>3</sub>	F	

### Etudes biologiques

#### Détermination de la concentration minimale inhibitrice par les composés étudiés dans l'essai de dilutions successives avec *Pyricularia Orzyae*

La CMI (Concentration Minimale Inhibitrice), qui indique la plus faible concentration de substance active dans le milieu de croissance qui provoque une inhibition totale de la croissance mycélienne, est déterminée par des essais de dilutions successives à l'aide de plaques de microtitrage, avec 24 ou 48 puits par plaque. La dilution des composés étudiés dans la solution nutritive et la répartition dans les puits sont réalisées à l'aide d'un processeur d'échantillon robotique TECAN RSP 5000. On utilise les concentrations en composé étudié suivantes: 0.05. 0.10. 0.20. 0.39. 0.78. 1.56. 3.13. 6.25. 12.50. 25.00. 50.00 et 100.00 µg/ml. Pour préparer la solution nutritive, on mélange du jus de légumes V8 (333 ml) avec du carbonate de calcium (4.95 g), on centrifuge, on dilue le surnageant (200 ml) avec de l'eau (800 ml) et on le traite dans un autoclave à 121°C pendant 30 min.

Les inoculums de *Pyricularia oryzae* sont ajoutés dans les puits sous forme de suspensions de spores (50 µl: 5x10<sup>5</sup>/ml) ou de tranches de gélose (6 mm) d'une culture sur gélose du champignon.

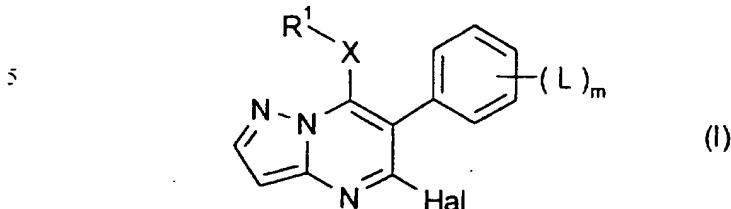
Au bout de 6-12 jours d'incubation aux températures appropriées (18-25°C), on détermine les CMI par inspection visuelle des plaques (tableau III; n. t. = non testé).

Tableau III

Exemple n°	CMI [ $\mu$ g/ml]
4	0.78
5	0.78

### REVENDEICATIONS

#### 1. Composé de formule générale I



dans laquelle

10 X représente O, S, NR<sup>2</sup> ou une simple liaison:  
 R<sup>1</sup> représente un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, alcadiényle, halogénoalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, bicycloalkyle ou hétérocyclyle, éventuellement substitué;  
 R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, 15 alcadiényle, halogénoalkyle, aryle, hétéroaryle, cycloalkyle, bicycloalkyle ou hétérocyclyle, éventuellement substitué, ou  
 R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>, conjointement avec l'atome d'azote adjacent aux deux, représentent un noyau hétérocyclique éventuellement substitué;  
 m vaut 0 ou est un nombre entier de 1 à 4;  
 20 les symboles L représentent chacun indépendamment un atome d'halogène ou un groupe alkyle, alcoxy ou nitro, et  
 Hal représente un atome d'halogène.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente NR<sup>2</sup>.

25 3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que  
 R<sup>1</sup> représente un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> à chaîne linéaire ou ramifiée, un groupe halogénoalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou un groupe alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> à chaîne linéaire ou ramifiée, et R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ou

30 R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>, conjointement avec l'atome d'azote adjacent aux deux, représentent un noyau hétérocyclique comportant 5 ou 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

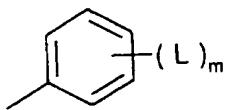
4. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène.

5. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>, conjointement avec l'atome d'azote adjacent aux deux, représentent un noyau hétérocyclique choisi parmi les groupes 4-méthylpipéridin-1-yle, 2-méthylpipéridin-1-yle, 5,6-dihydro-2H-pyridin-1-yle, 2-éthylpipéridin-1-yle et azépan-1-yle.

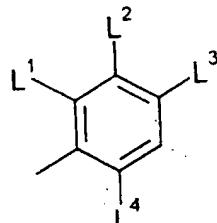
6. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que m vaut 1, 2 ou 3, et au moins un groupe L est fixé en position ortho par rapport au point de fixation du groupement pyrazolopyrimidyle.

7. Composé selon la revendication 6, dans lequel

10



représente



15

où L<sup>1</sup> représente un atome de fluor, L<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou de fluor, L<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe méthoxy et L<sup>4</sup> représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore.

8. Composés de formule I suivants:

20 la [5-chloro-6-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-(2,2,2-trifluoroéthyl)amine.

la [5-chloro-6-(2,4,6-trifluorophényl)-7-(4-méthylpipéridin-1-yl)1,2,4]-triazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidine.

la [5-chloro-6-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]cyclopentylamine.

25 la [5-chloro-6-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-1-trifluoroprop-2-ylamine.

la [5-chloro-6-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]diéthylamine.

30 la [5-chloro-6-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-isopropylamine.

la sec-butyl-(5-chloro-6-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl)amine.

la bicyclo[2,2,1]hept-2-yl-[5-chloro-6-(2,4,6-trifluorophényl)pyrazolo[1,5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]amine.

35

la [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-cyclopentylamine.

la [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)-7-(4-méthylpipéridin-1-yl)-1.2.4]-triazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidine.

5 la [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]- (2.2.2-trifluoroéthyl)amine.

la [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]- (1.1.1-trifluoroprop-2-yl)amine.

10 la [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-diéthylamine.

la [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-isopropylamine.

la sec-butyl-[5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]-pyrimidin-7-yl]amine.

15 la bicyclo[2.2.1]hept-2-yl-[5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo-[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]amine.

la [5-chloro-6-(2.6-difluoro-4-méthoxyphényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]- (2.2.2-trifluoroéthyl)amine.

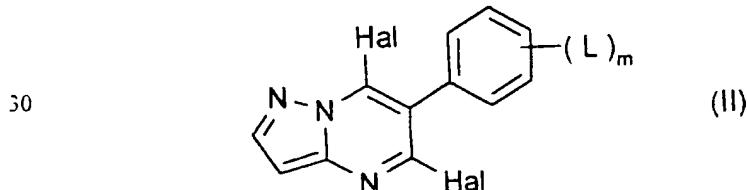
le [5-chloro-6-(2.4.6-trifluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-4-  
20 méthylcyclohexane.

le [5-chloro-6-(2-chloro-6-fluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-4-méthylcyclohexane et

le [5-chloro-6-(2.4.6-trifluorophényl)pyrazolo[1.5- $\alpha$ ]pyrimidin-7-yl]-4-fluorocyclohexane.

25 9. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend

le traitement d'un composé de formule générale II



dans laquelle

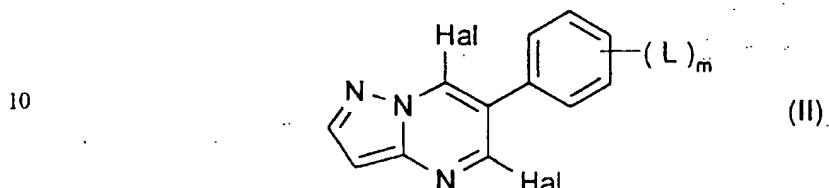
L, m et Hal sont tels que définis dans la revendication 1;

35 avec un alcool, une amine ou un thiol de formule générale III



dans laquelle  
 R<sup>1</sup> et X sont tels que définis dans la revendication 1,  
 M représente un atome d'hydrogène ou un atome de métal libre ou  
 5 complexé,  
 pour produire un composé de formule I.

10. Composé de formule II



dans laquelle L, m et Hal sont tels que définis dans la revendication 9.  
 11. Composition fongicide, caractérisée en ce qu'elle comprend  
 15 un véhicule et, en tant que substance active, au moins un composé de  
 formule I telle que définie dans la revendication 1.

12. Procédé pour lutter contre un champignon en un locus, caractérisé en ce qu'il comprend le traitement du locus avec un composé de formule I telle que définie dans la revendication 1.

13. Procédé de lutte contre *Pyricularia oryzae*, l'agent à l'origine  
 de la pyriculariose du riz, en un locus, caractérisé en ce qu'il comprend le  
 traitement du locus avec un composé de formule I telle que définie dans la  
 revendication 1.

14. Utilisation, en tant que fongicide, d'un composé de formule I  
 25 telle que définie dans la revendication 1.